(Aus der Klinik des Herrn Professor Dr. Gerhardt.)

# Blutuntersuchungen bei perniciöser Anämie.

INAUGURAL-DISSERTATION

WELCHE

ZUR ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

IN DER

MEDICIN UND CHIRURGIE

MIT ZUSTIMMUNG

DER MEDICINISCHEN FACULTÄT

DER

FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT ZU BERLIN

am 31. Juli 1891

NEBST DEN ANGEFÜGTEN THESEN

ÖFFENTLICH VERTHEIDIGEN WIRD

DER VERFASSER

**Bernhard Dorn**

aus Crefeld.

**OPPONENTEN:**

Hr. Dd. med. Heinrich Sydow, Unterarzt.
- Dd. med. Hans Friedrich.
- Referendar Gerhard Spatz.

BERLIN.

Buchdruckerei von Gustav Schade (Otto Francke).

Linienstrasse 158.

Seinen geliebten Eltern

in kindlicher Liebe und Dankbarkeit

gewidmet

vom

Verfasser.

Aus den Krankheitsformen schwerer Anämieen hat man seit kaum 2 Decennien ein besonderes Symptomenbild ausgesondert, welches mit dem Namen „perniciöse Anämie“ bezeichnet wird. Der Name tauchte zum ersten Mal im Jahre 1872 in der deutschen Litteratur auf, und zwar war es Biermer (1)*), der aus 5 Fällen schwerer Anämie den Schluss zog, dass dem Krankheitsbild, welches er entwarf und welches in seiner Gesamtheit jetzt jedem Arzte vor Augen steht, eine besondere Stellung in der Lehre der Krankheiten gebühre. Vereinzelte Mitteilungen waren freilich schon früher vorhanden, aber sie hatten nicht die Aufmerksamkeit der Ärzte auf die Besonderheiten des Symptomenkomplexes hinzulenken vermocht. Die Umrisse, welche Biermer entworfen hatte, waren scharf und bezeichnend und dabei so umfassend, dass für das Gesamtbild der Krankheit wesentlich neue Züge auch durch die grosse Zahl späterer Arbeiten nicht gewonnen wurden.

Dagegen hat sich die wissenschaftliche Thätigkeit später in grossem Umfange der genaueren Erforschung einzelner Punkte zugewendet, und die Litteratur, welche über die perniciöse Anämie entstand, hat gewaltige Dimensionen angenommen. Vor allem sind Ätiologie und Veränderungen des Blutes Gegenstand der Discussion geworden. Die ätiologischen Studien berücksichtigten vor allem die Frage, ob es überhaupt eine primäre perniciöse Anämie giebt, welche sich ohne vorhergehende andere Krankheiten, die zur Erschöpfung führen, durch die Einwirkung einer bestimmten und vermutlich immer gleichen Schädlichkeit auf das Blut resp. die blutbildenden Organe entwickelt. Niemand zweifelte, dass es andere Blutkrankheiten giebt, welchen man

*) Die Zahlen bei den Namen beziehen sich auf die in der Litteraturangabe citirten Werke.

den Beinamen „primäre“ zu geben hat, z. B. Leukämie, Chlorose, Skorbut, Hämophile etc., dies sind Krankheiten, welche sich wohl einmal an andere anschliessen, zumeist aber selbständig auftreten, und jedesmal an einen ganz bestimmten nur ihnen zukommenden Krankheitserreger gebunden sind. Der Ausdruck „Krankheitserreger“ hat hier eine ganz allgemeine Bedeutung und soll nicht etwa ausdrücken, dass es sich um einen pflanzlichen oder tierischen Organismus handelte, welcher die Krankeit erzeugt.

Das Studium der Ätiologie hat sich freilich nur sehr wenig geeignet erwiesen, um die Eigenart der perniciosen Anämie darzuthun, denn dasselbe Krankheitsbild entstand nach ausserordentlich mannigfaltigen Anlässen. Schon Biermer spricht sich in seiner ersten Mitteilung ablehnend aus, dass die von ihm ermittelten ätiologischen Verhältnisse die Entstehung der Krankheit genügend aufklären.

Auch Immermann (2), welcher bald nach Biermer den Gegenstand behandelte, ist der Ansicht, dass den von Biermer herangezogenen ätiologischen Daten nicht mehr als eine occasionelle Bedeutung zugemessen werden dürfe; es seien Hilfsursachen, die bei vorhandener sonstiger Disposition den Ausbruch der Krankheit unmittelbar veranlassen oder beschleunigen helfen, aber eine cardinale Bedeutung käme ihnen nicht zu. Diese Ansicht Immermanns, welche auf kritischer Sichtung einer verhältnissmässig noch geringen Zahl von Einzelbeobachtungen basierte, hat sich im weiteren Verlauf vollständig bewahrheitet. Der Begriff der Hilfsursachen im Sinne von Immermann ist ein ausserordentlich dehnbarer und in seinem Rahmen erscheinen jetzt, wenn man die grosse Litteratur über perniciöse Anämie durchsieht, eine so gewaltige Fülle von Schädlichkeiten, dass man vom ätiologischen Gesichtspunkt aus die perniciöse Anämie kaum noch als Einheit auffassen kann; aus der grossen Zahl dieser Hilfsursachen seien hier erwähnt: psychische Aufregung, geistige Überanstrengung, schlechte Nahrung, gehäufte Wochenbette, dauernde Säfteverluste durch immer neue Blutungen (Menorrhagien, Dysenterie, Hämorrhidalblutungen, chronische Magen und Darmkrankheiten, Syphilis, Enthelminten etc. Es ist zwar oft recht schwer, das post hoc vom propter hoc zu trennen, aber alle diese Grundkrankheiten kehren in den Vorgeschichten der schweren Anämie so häufig wieder, dass an einem, wenn auch mittelbaren, Zusammenhang nicht zu zweifeln ist. Zu den früher bekannten Ursachen sind in neuerer Zeit noch Ankylostomum duodenale,

Bothryocephalus latus und besonders Syphilis hinzugekommen. Eine sehr vollständige Übersicht über die ätiologischen Beziehungen der perniciösen Anämie findet man bei Fr. Müller (3) Charité-Annalen Bd. XIV.

Angesichts der Mannigfaltigkeit der ätiologischen Momente kann man jetzt nur sagen, dass schwere Anämie aus einer überaus grossen Zahl von Schädlichkeiten entspringen können, dass aber keineswegs jeder, der den gleichen Schädlichkeiten ausgesetzt ist, auch von der Krankheit befallen wird. Ist schwere Anämie aus irgend einer Ursache einmal entstanden, so kann sie zu einer Grenze gelangen, wo sie das Krankheitsbild selbständig beherrscht, — gleichgültig, welches der erste Anlass gewesen — und dann erst ist die Krankheit zur eigentlichen perniciösen progressiven Anämie geworden. Das eine Mal entwickelt sich dieses Stadium, in welchem die Anämie mit allen ihren Zeichen vorherrscht, sehr schnell, das andere Mal erst ganz allmählich, dasselbe klinische Bild der perniciösen Anämie kann also entstehen:

1. Aus einer secundären Anämie, dass heisst einer solchen, welche sich andern erschöpfenden Krankheiten angeschlossen hat, besonders Carcinomen, septischen und syphilitischen Processen, anfangs so, dass der betreffende Patient z. B. Syphilis hatte und daneben Anämie, später kehrt sich dann für die klinische Beurteilung die Sache um: Patient ist anämisch und daneben syphilitisch, resp. carcinomatös oder septisch. Nicht immer, ja sogar selten kommt es dazu, dass die Anämie zu dieser selbständigen Bedeutung im Krankheitsbilde gelangt; meist führt die Grundkrankheit schon vorher zum Tode oder sie erlischt zuvor.

2. In einer zweiten Reihe von Fällen geht keine, von anderen Ursachen abhängige, secundäre Anämie voraus, sondern die Krankheitsursache wirkt direct auf das Blut oder die blutbereitenden Organe und führt unmittetbar, bald schnell, bald langsam zu demjenigen Zustande, den wir als perniciöse Anämie bezeichnen. Zum Teil sind diese Ursachen noch unbekannter Natur, zum Teil häufige kleine Blutverluste bei Ankylostomum, Ulcus ventriculi, bei Menorrhagien, bei gewissen Vergiftungen, z. B. mit Quecksilber und Blei; diese Fälle werden dann als primäre perniciöse Anämie bezeichnet.

Nun ist die Frage: 1. kann man erkennen auf welche Art die perniciöse Anämie entstanden ist, ob aus einer secundären Anämie oder ob primär?

2. Gleichgültig, ob dies der Fall ist oder nicht, kann man erkennen, wann die Krankheit in jenes Stadium eingetreten ist, wo sie selbständig das Krankheitsbild beherrscht und aus sich selbst heraus das Leben bedroht? Dies wird naturgemäss mit dem Augenblick eintreten, wo die blutbereitenden Organe soweit geschädigt sind, dass die Neubildung von rothen Blutkörperchen nicht mehr mit dem Verbrauch derselben Schritt halten kann.

Dass zur Entscheidung der ersten Frage das allgemeine Krankheitsbild etwas beitragen kann, wurde schon abgelehnt. Es scheint dies auch die Ansicht fast aller Autoren zu sein, da man sich seit langem immer mehr bemüht hat, charakteristische Zeichen für die perniciöse Anämie secundären Ursprungs und primärer Entstehung zu finden. Hingegen kann das allgemeine Krankheitsbild sehr oft die Frage entscheiden, ob der Zustand ein perniciöser und die Anämie als solche bedrohlicher geworden ist. Dies gilt wenigstens für eine grosse Zahl von Fällen, namentlich in den äussersten Stadien; bei den meisten Fällen jedoch bleibt auch hier die Frage unentschieden.

Man hat, da das allgemeine Bild versagte, sich vor allem an das Blut gewandt und bald in diesen bald in jenen Veränderungen der morphologischen Zusammensetzung des Blutes die Entscheidungsmöglichkeit zu finden geglaubt. Kernhaltige rothe Blutkörperchen, Mikrocyten, Poikilocyten, mangelhafte Geldrollenbildung sind der Reihe nach angeführt worden. Allein auch diese Zeichen haben sich nicht bewährt, denn alle diese Formen kommen bei jeder einigermassen schweren Anämie vor, welcher man trotzdem noch lange nicht den Namen der perniciösen geben darf. Es ist das Verdienst Ehrlichs (4) die Frage, ob in der Beschaffenheit des Blutes wirksame Kriterien gegeben sind, um den perniciösen Charakter der Anämie zu erkennen, neu aufgenommen zu haben und durch seine vortreffliche Methode der Blutuntersuchung neu bearbeitet zu haben.

Man kann jetzt, auf die Arbeiten Ehrlichs und seiner Vorgänger gestützt, einiges mit Sicherheit aussprechen.

1. Bei einer grossen Anzahl von Anämieen findet man neben einer bald mehr bald weniger starken Verminderung der roten Blutkörperchen eine bedeutende Anzahl von weissen Blutzellen (Leukocyten); diese sind nicht nur im Verhältnis zu den roten sondern auch absolut vermehrt. Daneben können noch kernhaltige rote Blutzellen, Mikrocyten, Poikilocyten, schlechte Geldrollenbildung etc. auftreten. Solange der Zustand einer

Leukocytose im Blute gefunden wird, handelt es sich nicht um eine selbständig gewordene p. Anämie, sondern die Anämie ist noch in vollkommener Abhängigkeit vom Grundübel. Für den Kranken ist dieser Zustand oft nicht weniger gefährlich als die echte perniciöse Anämie, weil die Grundkranheit an sich, welche so schwere Veränderungen des Blutes hervorruft, meist unheilbar ist (besonders Carcinom mit Jauchung).

2. Wenn die Anämie selbständig geworden ist, und zwar nach unserer Ansicht, sowohl bei den secundären Anämieen entsprungenen als den primär aufgetretenen Formen, findet man wenig Leukocyten, und es treten nunmehr auch an den roten Blutkörperchen gewisse Veränderungen auf, die äusserst charakteristisch sind. Schon Laache (5) hat darauf hingewiesen, dass dann zwar die absolute Zahl der roten Blutkörperchen im Blute bedeutend vermindert, aber der Hämoglobingehalt des einzelnen sehr hoch ist. Vor allem betont aber Ehrlich, dass zu dieser Zeit, wo die Regenerationskraft des Blutes erlischt, keine, oder wenig kernhaltige Blutkörperchen normaler Form — Normoblasten — mehr gebildet und an das Blut gegeben werden, dagegen neue Formen auftreten, sogenannte Megaloblasten. Dies sind sehr grosse Blutscheiben, die ein eigentümlich verändertes, faseriges Protoplasma zeigen und an den Rändern gewöhnlich wie zerklüftet aussehen und einen, meist sehr grossen Kern tragen. Diese Megaloblasten fasst Ehrlich als Degenerationsformen auf und spricht sich über ihr Auftreten, wie folgt, aus:

„Diese Megaloblasten findet man bei perniciöser Anämie, wo das Knochenmark nicht mehr normal functioniert, sondern einen Rückschlag erfährt, wodurch dem ganzen Krankheitsprocess der Charakter der Bösartigkeit aufgedrückt wird. Bei solchen Fällen findet man dann wenige kernhaltige rote Blutkörperchen, so habe ich in einem Fall erst gar keine gefunden und später ein paar Megaloblasten nachweisen können. Bei jeder starken Anämie geht im Blut eine gewisse Degeneration der roten Blutzellen vor sich. Diesen, in jedem Falle von Anämie vorhandenen Degenerationserscheinungen steht eine constante Regeneration des Blutes durch kernhaltige rote Blutkörperchen gegenüber. Erfolgt dieselbe jedoch in der Form der Megaloblasten, d. h. solchen, denen die Regenerationsfähigkeit abgeht, so ist klar, dass die mangelnde Blutbildung von Seiten des Knochenmarkes allmählich einen immer progressiveren Charakter annehmen muss.“ — Dass das Verschwinden der kernhaltigen Normoblasten, das Auftreten

kernhaltiger Megaloblasten, den deletären Charakter der Anämie bezeichnet und daher auch prognostisch von Bedeutung ist, muss nach den bisher vorliegenden Publikationen als wahrscheinlich bezeichnet werden. Ob dagegen das Auftreten der Megaloblasten noch über die Kundgebung besonders schwerer Blutstörung hinaus, noch die Bedeutung hat, dass sie den primären Ursprung der Anämie andeutet, also die Entstehung der perniciösen Anämie aus einer früheren secundären Anämie ausschliesst, ist sehr fraglich. So konnte Fr. Müller (3) Megaloblasten in einem Falle finden, der, aus Syphilis hervorgegangen, zweifellos von klinischem Gesichtspunkte aus der secundären Anämie zugerechnet werden muss.

Nun weiss man seit langer Zeit, dass die schwersten Anämien, in welchen ein jeder, der ohne Voreingenommenheit ans Krankenbett tritt, das typische Bild der Biermer'schen perniciösen Anämie wiedererkennen muss, einen ausserordentlich wechselvollen Verlauf haben. Verschlimmerung wechselt mit Besserung oft in rascher Folge. Meist führt die Krankheit allmählich zum Tode, doch sind auch namentlich aus neuerer Zeit Fälle von Heilung bekannt, besonders nachdem man für einzelne Formen gelernt hat, die Anämie in ihren Ursachen zu bekämpfen, so bei Ankylostonum, Botryocephalus, Syphilis.

Auch bei den Formen unbekannten Ursprungs scheint die Anwendung dreister Dosen Arsenik, also die Anwendung einer Therapie, welche nicht auf die Ursache, sondern nach unserer Auffassung auf die blutbereitenden Organe wirkt, günstigere Aussicht auf völlige Wiederherstellung zu schaffen.

Nun ist bisher wenig untersucht worden, wie sich in dem wechselvollen Verlauf einer Erkrankung das Blut verhält. Nur über den Hämoglobingehalt und die Zahl der roten Blutkörperchen, sowie der Mikrocyten und Poikilocyten finden sich zahlreiche Angaben; so beobachtete H. Quinke (6) in einem Fall im Stadium der Besserung ein Steigen der roten Blutkörperchen von 576000 auf 2324000, Eichhorst (7) eine Zunahme von 909000 bis 1229500 und dann wieder einen jähen Abfall auf 378750, letzteres dann freilich auch am Tage vor dem Tode.

Es haben sich nun bei der Untersuchung des Blutes in Fällen perniciöser Anämie, die im Laufe des letzten Jahres auf der II. medicinischen Klinik (Gerhardt) des königlichen Charitékrankenhauses (Frauenabteilung des Herrn Oberarzt Dr. v. Noorden) zur Beobachtung kamen, Verhältnisse kundgegeben, welche in

dieser Art noch nicht bekannt waren und wohl weitere Beachtung verdienen.

Herr Oberarzt Dr. von Noorden hat mich mit der Aufgabe betraut, den Veränderungen des Blutes, welche bei perniciöser Anämie auftraten, nach bestimmter Richtung hin ein eingehenderes Studium zu widmen.

Es handelt sich um 4 Fälle, welche ich zum Teil mitzubeobachten Gelegenheit hatte. Bei allen Kranken wurden, meist alle 3—4 Tage Blutproben entnommen. Nachdem die Körperstelle, der die Blutprobe entzogen werden sollte — in unseren Fällen gewöhnlich das Ohrläppchen — gründlich gereinigt war, wurde mit der Lancette ein kleiner Einstich gemacht und nun ein Blutstropfen, niemals jedoch der erste, oft verunreinigte, auf einem Deckglas aufgefangen; durch ein zweites darauf gelegtes Deckgläschen wurde nun eine möglichst vollständige und dünnschichtige Ausbreitung des Blutes hervorgerufen. Die so gewonnenen Präparate wurden dann an der Luft getrocknet und alsbald auf einer erhitzten Kupferplatte ca. 2 Stunden lang liegen gelassen, Zur Färbung der so fixierten Präparate diente dann:

1. Eosin-Hämatoxilin in essigsaurer Lösung,
2. Methylgrün-Orange-Säurefuchsinlösung.
3. Eosin-Nigrosin-Aurantia in glyceriniger Lösung, und zwar nach Ehrlich.

| | | |
|---|---|---|
| ℞ | Aurantia | 2,0 |
| | Eosin cryst. optic. | 3,0 |
| | Nigrosin aqu. solub. | 5,0 |
| | Glycerin | 60,0. |

Alsdann wurden die Präparate in Wasser abgespült, getrocknet und mit Canadabalsam auf dem Objectträger fixiert; die mikroskopische Untersuchung geschah mittelst Zeitz, Öl-Immersion, Ocular II. Die Zahlen beziehen sich auf 1 $mm^3$ Blut.

## Beobachtung I.

Bertha Kapusta, verheiratet, 37 Jahre alt, aufgenommen am 28. April 1890. Die Eltern der Patientin stehen im hohen Alter und sind gesund. Vier Geschwister starben im Kindesalter, ein Bruder an Schlaganfall, vier Geschwister leben noch und sind gesund.

Als Kind hatte sie ausser Typhus keine Krankheiten.

Menses seit dem 19. Lebensjahre, anfangs regelmässig, seit ihrer Verheiratung mit 25 Jahren öfters unregelmässig und sehr stark. Sie hatte zwei Kinder; das erste starb in der Geburt, das zweite war gesund, bis es an Diphtherie und Scharlach erkrankte und starb.

Im Jahre 1886 sehr starke Uterusblutung, die sie sehr erschöpfte; doch erholte sie sich vollständig.

Im Jahre 1887 stellte sich zunehmende Mattigkeit, Müdigkeit in den Beinen, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit ein; Pat. wurde auffallend blass, die Haare gingen ihr stark aus, die Haut wurde sehr trocken, sie litt viel an Kopfschmerz.

Dann wurde sie, nachdem diese Beschwerden andauernd bestanden hatten, im Frühsommer 1889 von einer fieberhaften Krankheit befallen, über deren Natur sie nichts angeben kann. Dann erholte sie sich und konnte wieder arbeiten. Die Arbeit war die gewöhnliche Hausarbeit, ausserdem war sie in der Metzgerei ihres Mannes behilflich und kam wenig an die frische Luft.

Bis Februar 1890 hatte sie keine besonderen Beschwerden. Zu dieser Zeit traten ohne besondere Veranlassung öfters kleine Blutungen aus den Genitalien auf; Pat. wurde sehr matt und die Farbe der Haut und Schleimhäute wurde blass. Sie musste sich am Tage öfters hinlegen, teils wegen der Blutungen, teils wegen der grossen Schwäche. Der Appetit verlor sich gänzlich, die Füsse schwollen öfters an. Da sie ihre Krankheit mit den Geschlechtsteilen in Zusammenhang brachte, liess sie sich am 20. April 1890 auf der gynäkologischen Abteilung der Charité aufnehmen.

Ausser diesem Gesamtverlauf der Erkrankung erzählt Pat., dass sie in den letzten Jahren sehr schlechte Zähne bekommen habe, dieselben seien locker geworden.

An den äusseren Genitalien hatte sie öfters einen Ausschlag, der nach der Beschreibung ein Herpes gewesen zu sein scheint. Rohes Fleisch ass sie sehr wenig, Fische selten. Auf der gynäkologischen Station trat am 22. April eine starke Uterusblutung auf, nach welcher die Kranke noch schwächer und blasser wurde, als sie schon war. Die Untersuchung ergab im linken Parametrium eine kleine, derbe Resistenz; es wurde von Seiten des Spezialisten die Möglichkeit offen gelassen, dass es sich um die Reste extrauteriner Gravidität handele. Als wahrscheinlicher wurde bezeichnet, dass die Blutungen eine Folge der Anämie

seien und nicht mit localen Veränderungen der Genitalien im Zusammenhang ständen, da sich dieselben im übrigen völlig normal erwiesen.

Die Patientin wurde daher am 28. April auf die innere Station verlegt.

Potus et infectio negantur.

Status bei der Aufnahme: Kräftig gebaute Frau, mit verhältnismässig schwacher Musculatur und mässigem Fettpolster. Gewicht 46 Kilo.

Die Farbe der Haut ist am ganzen Körper eine gleichmässig wachsfarbene, die sichtbaren Schleimhäute von äusserster Blässe, keine Leukoderme, keine Ödeme.

Lymphdrüsen nur in der Inguinalgegend etwas vergrössert.

Die Haupthaare fallen stark aus.

Die Conjunctiven sind graugelb.

Die rechte Pupille ist etwas weiter als die linke, beiderseits gute Reaction derselben. Im Augenhintergrund blasse, enge Gefässe, keine Blutungen.

Zähne sehr defect.

In der Mund- und Rachenhöhle ausser hochgradiger Blässe nichts Besonderes.

Der Thorax gut gebaut.

Die Untersuchung der Lungen ergiebt normale Verhältnisse, Atmungsfrequenz zwischen 20 und 30.

Circulation: Spitzenstoss etwas ausserhalb der Papillarlinie im fünften Intercostalraum, kleine rechtsseitige Herzdämpfung.

An allen Ostien ein lautes systolisches Geräusch, dazu an der Spitze ein diastolisches Geräusch.

An der Vena jugularis Nonnensausen, an den Extremitäten scheinen die Hautvenen deutlich durch.

Der Puls ist gross, weich, dikrot, 120; Arterien grade verlaufend.

Am Abdomen äusserlich nichts Besonderes.

Die Leberdämpfung überragt den Rippenbogen um 2 Querfinger in der Mammillarlinie; der Leberrand ist palpabel.

Die Milzdämpfung überschreitet nicht die normalen Grenzen; Breite 6 cm.

Extremitäten abgemagert, Sehnenreflexe erhalten.

Beschwerden: grosse Hinfälligkeit, Ohrensausen, Appetitlosigkeit.

Der Urin enthält etwas Albumen.

Der Stuhl ist frei von Parasiteneiern.

Die Blutung aus den Genitalien ist sehr geringfügig.

Ordination: Sol. Arsenicalis Fowleri.

Blutbefund: 27. April. Poikilocyten, Mikrocyten, vereinzelte kernhaltige, rote Blutkörperchen (r. Bl.) von normaler Grösse; wenig Leukocyten, sehr wenig Lymphocyten.

28. April. Viele kernhaltige r. Bl., darunter auch übermässig grosse mit Kernen. Weisse Blutkörperchen (w. Bl.) sind im Verhältnis zu den roten vermehrt, aber nicht erheblich; verhältnismässig viel Lymphocyten.

30. April. Blutkörperchen = 800 000. Enorme Vermehrung der Leukocyten, reichliche Lymphocyten. Enorm reichliche kernhaltige r. Bl., meist normaler Grösse; einzelne der kernhaltigen r. Bl. sind so gross, wie die grosse Form der polynucleären Leukocyten. Bei diesen Formen ist das Protoplasma schlecht gefärbt, sieht wie zerfasert aus, und die Ränder der Zellen sind wie ausgefranzt; u. a. findet man ein sehr grosses längliches r. Bl. mit deutlicher Kernteilungsfigur, die beiden Kernhälften stehen sich in polarer Anordnung gegenüber. Die kernhaltigen r. Bl. sind so reichlich, dass bei flacher Ausbreitung des Blutes bis zu 7 Exemplaren im Gesichtsfelde der $^1/_{12}$ Immersionslinse liegen.

4. Mai. R. Bl. = 1 325 000. Von der starken Leukocytose keine Spur mehr. Die Leukocyten sind sogar spärlich, die Lymphocyten verhältnismässig reichlicher. Enorme Abnahme der kernhaltigen r. Bl. Einige Exemplare mit schlecht gefärbtem Protoplasma und gefranzten Rändern sind noch vorhanden. Sehr reichlich Poikilocyten.

7. Mai. Poikilocyten geringer, Leukocyten etwas vermehrt, wenige kernhaltige r. Bl. kleiner Form.

10. Mai. In 3 Präparaten kein kernhaltiges r. Bl., Leukocyten kaum vermehrt, bedeutende Abnahme der Poikilocyten.

12. Mai. R. Bl. = 2 300 000.

20. Mai. Befund wie am 10. Mai.

25. Mai. R. Bl. = 2 450 000.

6. Juni. R. Bl. = 2 750 000. Abgesehen von ungleicher Grösse der r. Bl. nichts Besonderes.

18. Juli. Normales Blut; eosinophile Zellen verhältnismässig zahlreich.

Ätiologie: Es handelte sich um eine hochgradige Anämie, die aus unbekannten Gründen entstanden war; vielleicht sind die Genitalblutungen als Ursache zu bezeichnen, doch sind dieselben

wahrscheinlicher als eine Folge der Anämie aufzufassen. Wenige Tage nach der Aufnahme tritt nach Darreichung von Arsenik — vielleicht durch dasselbe? — ein rascher Umschwung im Befinden ein, sodass Patientin nach 6 Wochen als geheilt entlassen werden konnte.

Epikrise: Das Merkwürdige dieses Falles liegt darin, dass in kürzester Frist eine vollständige Umwälzung des morphologischen Blutbefundes, eine förmliche Blutkrise, stattfand. Am 27. April 1890 bot die hochgradig anämische Patientin eine Beschaffenheit des Blutes, wie wir sie bei den allerschwersten und meist tödlich endenden sog. perniciösen Anämieen zu sehen gewohnt sind: Poikilocyten, wenig kernhaltige rote Blutkörperchen und sparsam weisse Blutzellen. An diesem Tage sind allerdings keine kernhaltigen roten Blutkörperchen der grossen Form (Megaloblasten) gesehen worden, über deren prognostische Bedeutung schon oben berichtet worden ist. Dagegen konnten diese Formen am nächsten Tage beobachtet werden, in ihrer Grösse sich immerhin in den Grenzen haltend, dass man zweifeln konnte, ob man diese Exemplare schon Megaloblasten nennen solle. Auffallend war es, dass an diesem Tage die weissen Blutkörperchen etwas reichlicher waren. Überraschend war nun die Entwicklung des Blutbefundes bis zum nächsten Tage (30. April). Das Blut war plötzlich förmlich mit polynucleären Leukocyten und kernhaltigen rothen Blutkörperchen überschwemmt. Der erste Eindruck war der, als ob man es mit Leukämie zu thun hätte; die nähere Beobachtung zeigte dann freilich, dass die für die Leukämie so charakteristischen Elemente (zahlreiche eosinophile Zellen und Myelocyten) fehlten. An diesem Tage wurde auch der sehr seltene Befund eines in Teilung begriffenen Blutkörperchenkerns erhoben. Als vier Tage später Blut zur Untersuchung entnommen wurde, war die ganze Überschwemmung mit kernhaltigen roten Blutkörperchen und polynucleären Leukocyten abgelaufen.

In rascher Folge besserte sich nun der Zustand des Blutes; die verdächtigen Elemente verschwanden, die normalen Bestandteile vermehrten sich in auffallender Weise, so dass schon am 12. Mai das Blut die dreifache Menge der roten Blutscheiben wie vor zwei Wochen enthielt. Hand in Hand mit der Besserung des Blutes ging die Wiederkehr der Kräfte, sodass Patientin am 6. Juni als geheilt entlassen werden konnte. Am 18. Juli stellt sich Patientin noch einmal zur Untersuchung vor. Das Allgemeinbefinden ist ausgezeichnet, das Körpergewicht ist seit

der Entlassung um 11 Pfund gestiegen. Die Haare sind stark nachgewachsen; Haut und Schleimhäute haben gesunde Farbe. Das Blut in hundertfacher Verdünnung verglichen mit dem eines gesunden Mädchens zeigt normalen Farbstoffgehalt.

Anfang Juni 1891 stellte sich Patientin abermals in einem vortrefflichen Gesundheitszustand vor.

## Beobachtung II.

Agnes Funke, 36 Jahre alt, Näherin. Aufgenommen am 20. Mai 1890.

Hereditär nichts Besonderes. Als Kind litt die Kranke an scrophulösen Drüsenentzündungen, an Masern und Scharlach. Menses seit dem 17. Jahre, stets regelmässig. I Partus vor 12 Jahren. Mit 18 Jahren Bleichsucht und Magenschmerzen mit häufigem Erbrechen. Seit mehreren Jahren öfters Brustschmerzen und Husten.

Seit Herbst 1889 wurde Patientin allmählich schwächer und schwächer, unfähig zur Arbeit, schlafsüchtig ohne erquickenden Schlaf zu finden, bekam leicht Herzklopfen und Ohnmachtsanfälle. Sie verlor den Appetit und litt häufig an Magenschmerzen und Erbrechen; Blut wurde niemals erbrochen. Seit derselben Zeit hatte sie auch Schmerzen auf der linken Brust und Husten mit spärlichem Auswurf. Die Schwäche nahm immer mehr zu, im April 1890 schwollen die Füsse an und Patientin konnte das Bett nicht mehr verlassen.

Status: Patientin hat schwache Musculatur, mässig reichliches Fettpolster. Besonders auffallend ist die hochgradige Anämie der Haut und Schleimhäute; die Haut zeigt am Hals Leukodermflecke, an den Füssen ist sie ödematös. Am Nacken sind Lymphdrüsen vergrössert.

Die Untersuchung der Lungen ergiebt normalen Zwerchfellstand; über den Lungenspitzen ist der Schall nicht ganz gleich, links etwas kürzer als rechts, vorübergehend wurde in der linken Spitze vereinzeltes feinblasiges Rasseln gehört. Das Herz ist etwas vergrössert, die Spitze liegt ausserhalb der Papillarlinie im fünften Intercostalraum, die Herzdämpfung reicht nach rechts bis zur Mitte des Brustbeins. Man hört an allen Ostieen ein systolisches Geräusch, ausserdem ein präsystolisches Geräusch an der Spitze. Der erste Mitralton ist sehr laut, ebenso der

zweite Pulmonalton. Der Puls ist klein, regelmässig, beschleunigt.

Das Abdomen von gewöhnlichem Aussehen, nirgends druckempfindlich, zeigt keine abnorme Dämpfungen.

Die Leber in der Papillarlinie ein wenig überragend.

Die Milz überragt den Rippenbogen; ihre Dämpfung ist $8^1/_2$ cm breit.

An den Extremitäten ausser Fussödem nichts Besonderes; Reflexe normal.

An den Genitalien nichts Besonderes.

Stuhlgang regelmässig; in den Entleerungen keine Parasiteneier.

Am Augenhintergrund Blutungen.

Beiderseits Choreo-retinitis hämorrhagica und beiderseits beginnende weiche Kataract.

Der Harn ist spärlich, ohne Zucker, Spur Eiweiss, kein Bilirubin.

Körpergewicht 45,5 Kilo.

Krankheitsverlauf: Mai bis Anfang Juni: elender Zustand mit rechtsseitigem pleuritischen Exsudat.

Mitte Juni: Heben des Allgemeinbefindens.

Mitte Juli: Verhältnismässig gutes Befinden.

Ende Juli: Periode grosser Schwäche.

Anfang August: Verschlechterung des Befindens.

Ende August: Schwerer Collaps.

Anfang September: Langsame Besserung.

October: Verhältnismässig gutes Befinden, Patientin ist Stunden ausser Bett.

November: Verschlechterung bei starken Schweissen und Durchfällen. Da Verdacht auf Lungentuberculose bestand, bekam Patientin Injectionen von Koch'schem Tuberculin, doch musste diese Behandlung nach zwei Injectionen wegen zu grosser Schwäche der Patientin ausgesetzt werden.

8. December: Exitus letalis.

Obductionsdiagnose:

Lues constitutionalis (?) — Degeneratio amyloidea intestini, ilei et crassi — Pleuritis fibrinosa, recens tuberculosa et chronica adhaesiva — Oedema pulmonum — Pachydermia laryngis — Induratio lienis — Nephritis chronica interstitialis — Cicatrices vaginae ad introitum — Hypertrophia et dilatatio cordis

— Metamorphosis adiposa myocardii — Aorta angusta — Anaemia universalis.

Blutbefund: 22. Mai. Viele Poikilocyten, einzelne kernhaltige r. Bl., zum Teil sehr grosse Formen; die w. Bl. sind im Verhältnis zu den roten vermehrt, absolut nicht; alle Formen der w. Bl. sind vertreten.

26. Mai. Mehr w. Bl. und mehr kernhaltige r. Bl. als am 22. V.

31. Mai. R. Bl = 825 000.

2. Juni. Erhebliche Zunahme der w. Bl.; besonders polynucleäre Leukocyten; kernhaltige rote von normaler Grösse in ziemlicher Zahl, darunter einzelne sehr grosse Megalocyten.

9. Juni. Reichlich w. Bl. kerntragende rote spärlich, auffallend reichlich eosinophile Zellen. R. Bl. 1250 000.

13. Juni. Ausgesprochene Leukocytose, desgleichen Poikilocytose; kernhaltige r. Bl. äusserst spärlich; eosinophile Zellen wieder sparsam.

23. Juni. Leukocytose etwas weniger ausgesprochen; einzelne kernhaltige r. Bl., darunter auch solche, die ein schlechtes Protoplasma zeigen.

24. Juni. R. Bl. 1 250 000.

3. Juli. Poikilocytose geringer; r. Bl. ziemlich gleichmässig gefärbt, kerntragende rote ganz vereinzelt.

14. Juli. Leukocyten reichlicher; ziemlich viel Lymphocyten der kleinen Form.

17. Juli. R. Bl. = 1 000 000.

21. Juli. Leukocyten sparsam, auffallend viele eosinophile Zellen; in 3 Präparaten 1 kerntragender Megalocyt.

29. Juli. 725 000 r. Bl.

18. August. R. Bl. sehr gleichmässig gefärbt; Poikilocytose mässigen Grades; w. Bl. sehr zahlreich, kerntragende rote in geringerer Zahl; kein Megalocyt.

24. August. Sehr wenig w. Bl., besonders wenig polynucleäre; reichliche Lymphocyten der kleinen Form; Poikilocytose wieder stärker; kein kernhaltiges kleines r. Bl., in 3 Präparaten 1 kernhaltiges rotes Riesenblutkörperchen.

1. September. Sehr starke Leukocytose, fast an Leukämie erinnernd, grosse kernhaltige r. Bl. mit faserigem Protoplasma; keine grossen Formen der Lymphocyten; sehr ungleiche Grösse der r. Bl.; kernhaltige rote sehr zahlreich in jedem 2. bis 3. Gesichtsfelde bei sehr dünner Ausbreitung.

4. September. Starke Leukocytose; sehr zahlreiche kernhaltige r. Bl., darunter Megaloblasten; dieselben haben fast alle ein anders gefärbtes Protoplasma als die normal grossen; in jedem Gesichtsfeld 1—2 kernhaltige r. Bl. bei dünner Ausbreitung, zuweilen auch mehr.

11. September. R. Bl. = 1 225 000.

12. September. Leukocytose eher noch reichlicher; die Lymphocyten treten stark zurück; grosse Formen gar nicht, die kleinen Formen spärlich vorhanden; kernhaltige r. Bl. ganz vereinzelt, diese dann sehr gross; Poikilocytose geringer; gleichmässigere Färbung der r. Bl.; keine eosinophilen Zellen.

15. September. Erhebliche Abnahme der w. Bl.

18. September. Leukocytose reichlicher; einzelne eosinophile Zellen, sehr wenig kernhaltige r. Bl.

2. October. Bedeutende Abnahme der Leukocyten; sie sind zwar im Verhältnis zu den r. Bl. noch vermehrt, absolut aber nicht; keine grossen Lymphocyten, kernhaltige r. Bl. sehr sparsam, auffallende ungleiche Färbung der r. Bl.; keine eosinophile Zellen.

6. October. R. Bl. = 1 906 000.

16. October. Starke Poikilocytose; w. Bl. gering; wenig Lymphocyten; kernhaltige r. Bl. äusserst spärlich, keine eosinophile Zellen. R. Bl. = 1 890 500; w. Bl. = 8000, d. h. 236:1.

23. October. R. Bl. = 1 865 000.

30. October. Weitere Abnahme der w. Bl.; keine kernhaltige r. Bl.

3. November. Äusserst sparsam w. Bl.; einzelne ganz kleine Lymphocyten, sehr viel Poikilocyten; in 3 Präparaten kein kernhaltiges r. Bl.

5. November. R. Bl. = 1 350 000.

17. November. Befund wie am 3. 11.; in 3 Präparaten 1 kleines kernhaltiges r. Bl.

26. November. Leukocyten in ganz einzelnen Exemplaren, kleine Lymphocyten sparsam, aber doch reichlicher als die Leukocyten. R. Bl. = 925 000. Unter 259 r. Bl. fanden sich 151 normale r. Bl., 68 Poikilocyten, 40 Mikrocyten.

4. December. Leukocyten noch sparsamer; Lymphocyten etwas reichlicher als am 26. 11. Keine kernhaltige r. Bl.

Ätiologie: Als Ursache der perniciösen Anämie kann man in diesem Fall wohl alte Syphilis annehmen, wiewohl die klinischen Symptome so unsicher waren, dass man sich, bei dem

ohnehin elenden Zustand der Patientin, zu einer specifischen Behandlung nicht entschliessen konnte. Die Tuberculose kann nicht zur Anämie geführt haben, da es sich um einige ganz alte Herde in den Lungen handelte, in denen der tuberculöse Process, infolge des elenden Zustandes der Patientin, erst gegen Ende des Lebens wieder aufkeimte.

Beurteilung des Blutbefundes: Ende Mai und Anfang Juni befand sich die Kranke in sehr elendem Zustande. In dieser Zeit (31. Mai) fand man im Blute 825 000 r. Bl. starke Poikilocytose, verhältnismässig wenig kernhaltige r. Bl., darunter einige Megaloblasten.

Bevor sich Mitte Juni das Befinden hob, trat (2. Juni) eine Vermehrung der kernhaltigen r. Bl. und Leukocyten ein, ein gleiches Verhalten wie in den für die Besserung entscheidenden Tagen bei der ersten Kranken. Inzwischen war die Zahl der r. Bl. auf 1 250 000 (9. Juni) und 1 125 000 (24. Juni) gestiegen. Der Befund blieb nun bei langsam aber anhaltend sich besserndem Befinden längere Zeit ungefähr der gleiche: Poikilocytose, geringe Zahl kerntragender r. Bl., darunter von Zeit zu Zeit einige Megaloblasten, wechselnder Gehalt des Blutes an w. Bl.

Mitte Juli war bei verhältnismässig noch gutem Befinden die Zahl der r. Bl. wieder auf 1 000 000 (17. Juli) gesunken. Man kann sagen, dass auch hier wieder die Verschlechterung der morphologischen Bestandteile des Blutes der Änderung des Allgemeinbefindens vorauseilte, ebenso wie vorher eine Umgestaltung der Blutbeschaffenheit eine Besserung vorbereitet hatte.

Ende Juli, als eine Periode grosser Schwäche begann, erreichte die Zahl der r. Bl. den niedrigsten Stand, der bei der Kranken überhaupt beobachtet worden ist: 725 000.

Im August machte die Verschlechterung des Befindens weitere Fortschritte. In dieser Zeit wurden am 18. August zahlreiche w. Bl. gesehen, etwas später aber, kurz vor der Zeit schwersten Collapses, nahmen sie in auffallender Weise ab (24. August) und auch die kernhaltigen r. Bl. verschwanden mehr und mehr. Ganz vereinzelt fand man Megaloblasten.

Ende August begann eine Zeit schwersten Collapses; die Temperatur sank auf ungewöhnlich niedere Werte, so dass der Tod unmittelbar bevorzustehen schien. Mitten in diese Zeit fällt auf einmal ein neuer Umschwung im Blutbefunde: Überschwemmung des Blutes mit w. Bl. (an Leukämie erinnernd),

sehr zahlreiche r. Bl. Man kann zweifeln, ob man diesen merkwürdigen Befund als Ausdruck des elenden Befindens oder als Vorboten der wenige Tage später eintretenden entschiedenen Besserung auffassen soll.

In der ersten Hälfte des September besserte sich das Befinden langsam; die starke Leukocytose blieb bestehen, während die kernhaltigen r. Bl. wieder spärlicher wurden. Dass aber die Regeneration des Blutes noch schweren Störungen unterlag, bewies die Anwesenheit von Megaloblasten; die Zahl der r. Bl. hob sich auf 1 225 000.

Von Mitte September ab und im ganzen October befand sich Patientin in einem verhältnismässig guten Zustande. Die Leukocyten waren im Verhältnis zu den r. Bl. zahlreich, aber nicht absolut vermehrt (1 : 236). Die Zahl der r. Bl. hob sich auf 1 890 500 (16. October) und 1 865 000 (23. October). Mehrmals ist das vollständige Fehlen eosinophiler Zellen bemerkt worden.

Bevor Anfang November eine neue Verschlechterung, in häufigen Durchfällen und zunehmender Schwäche bestehend, eintrat, änderte sich der Blutbefund in demselben Sinne, wie Ende August vor dem lebenbedrohenden Collaps. Von jetzt an wird die Zahl der Leukocyten immer geringer, so dass schliesslich fast gar keine weissen Zellen mehr gefunden werden. Mit ihnen verschwinden auch die kernhaltigen r. Bl. vollkommen. Verarmung des Blutes an w. Bl. und kerntragenden r. Bl. ist das Zeichen für die letzten Wochen.

Fassen wir das Verhalten des Blutes mit dem Allgemeinverhalten der Kranken zusammen, so finden wir:

1. Mehrmals trafen Veränderungen des Blutes und solche des Krankheitsbildes in der Weise zusammen, dass erstere den letzteren vorauseilten.

2. Vor dem schweren Collaps im August und noch mehr vor der agonalen Periode wurde das Blut sehr arm an Leukocyten und kernhaltigem r. Bl., letzteres bezieht Ehrlich auf das Erlöschen der Regenerationskraft.

3. Zweimal, in weniger ausgesprochenem Grade vor der Reconvalescenz im Juli, in enormer Weise mitten im schweren Collaps Anfang September, eilte der Erholung eine Überschwemmung des Blutes mit polynucleären Leukocyten und kernhaltigen r. Bl. voraus, eine Erscheinung, die wir auch im ersten Fall beobachteten, die aber bis jetzt noch nicht beschrieben worden ist.

Da diese Überschwemmung mit den genannten Elementen einmal grade in die Periode schwersten Collapses fiel, so könnte man im Zweifel sein, ob man sie nicht eher für den Ausdruck hochgradigsten Verfalls als für die Einleitung zur Besserung ansehen soll. Dies ist aber unbedingt zurückzuweisen, denn Reichtum an kerntragenden Elementen kann nur ein Zeichen für lebhafte Neubildung von Blutzellen in den blutbereitenden Organen sein.

Bevor sich Mitte Juni das Allgemeinbefinden hob, war die Zahl der r. Bl. von 825000 auf 1250000 gestiegen; bevor sich das Befinden im August wieder verschlechterte, sank die Zahl der r. Bl. wieder auf 1 000 000 und 725 000.

Im September und October, einer Zeit relativen Wohlbefindens, hob sich die Zahl der r. Bl. wieder auf 1 225 000 und 1 906 000, um dann wieder langsam abzufallen; die letzte Zählung — 14 Tage vor dem Tode — ergab 925 000 r. Bl.

## Beobachtung III.

Frau Zucker, 52 Jahre alt, aufgenommen am 2. Februar 1890.

Patientin war bis vor 5 Jahren gesund und hat 5 gesunde Kinder geboren. Vor 10 Jahren luetische Infection. Sie wurde anfangs nicht spezifisch behandelt, erst 1885 Sublimatspritzkur wegen Hautausschlägen. In den nächsten 4 Jahren kein Recidiv, 1889 neue Hautausschläge, die aber nicht behandelt wurden und erst vor kurzem völlig abheilten.

Von October 1889 an, wurde sie, ohne ihr bekannte Veranlassung schwächer und schwächer und die Hautfarbe wurde blasser. Seit Weihnachten 1889 rapide Zunahme der Schwäche, grosse Müdigkeit, ohne wirklich schlafen zu können, Kälte der Extremitäten, viel Herzklopfen bei den geringsten Anstrengungen, Kurzathmigkeit; Magenstörungen waren zu keiner Zeit vorhanden, auch blieb der Appetit gut. Stuhlgang meist regelmässig, manchmal Diarrhoeen.

Kein auffallender Haarverlust, Zähne seit langer Zeit sehr defect, keine Seh- und Gehörstörungen.

Status: Die Kranke ist hochgradig schwach. Haut und Schleimhäute äusserst anämisch, die Gesamternährung ist befriedigend, besonders das Fettpolster verhältnissmässig reichlich, die Muskeln dagegen dürftig.

An der Haut des Halses Leukodermflecke, an Armen und Beinen mehrere Narben von (luetischen) Geschwüren.

An den Mund- und Rachenteilen ausser hochgradiger Blässe nichts besonderes.

Thorax wohlgeformt.

Athmungsorgane ohne Veränderungen; Athmungszahlen zwischen 20 und 25.

Circulationsorgane: Die Herzdämpfung überragt den rechten Sternalrand um 1 cm; Spitzenstoss an normaler Stelle, schwach. An allen Ostien lautes systolisches Geräusch. An den deutlich pulsierenden Halsvenen Nonnensausen. Puls klein, leer.

Abdomen: Hernia inguinalis sinistra, sonst nichts besonderes; kein Tumor nachweisbar. Die Leber überragt den Rippenrand in der Papillarlinie um 3 Querfinger.

Milz fühlbar; 7 cm breite Dämpfung.

Inguinaldrüsen vergrössert.

Ophtalmoscopisch: sehr blasse Retina; keine Blutungen.

Klagen über Übelkeit, heute morgen Erbrechen.

Ordination: Syr. ferri jodati.

Krankheitsverlauf: Vom 21. Februar bis zum 1. März erholte sich die Kranke ein wenig. Am 5. März stellte sich blutiges Erbrechen ein, so dass die Möglichkeit erwogen wurde, dass es sich um ein Carcinoma ventriculi handeln könne, obwohl frühere Magenbeschwerden fehlten und ein Tumor nicht zu fühlen war. Unter zunehmendem Collaps trat, nachdem sich schon am 7. März eine Trübung des Sensoriums eingestellt hatte, am 8. März der Tod ein.

Obductionsdiagnose: Anämia perniciosa — Metamorphosis adiposa myocardii — Carcinoma ventriculi — Pachymeningitis haemorrhagica — Haemorrhagia retinarum.

Blutbefund 21. Februar: Starke Poikilocytose; zahlreiche Mikrocyten; die w. Bl. sind im Verhältnis zu den rothen vielleicht etwas vermehrt, ihre absolute Zahl ist vermindert. Sehr wenig Lymphocyten der kleinen Form, keine der grossen Form, keine eosinophilen Zellen.

7. März (Tag vor dem Tode). Die r. Bl. sind sehr ungleich gefärbt. Kernhaltige r. Bl. der kleinen Form (Normoblasten) fehlen vollständig, dagegen wurde ein degeneratives Blutkörperchen (Megaloblast) mit Kern gefunden. Abnahme der Leukocyten.

Ätiologie: Für die Krankheit können hier zwei Ursachen in Betracht kommen die vielleicht beide gemeinsam zur Erzeugung

der Anämie beigetragen haben. Das erste ist die schwere, lang sich hinziehende, unvollständig und erst spät behandelte Syphilis, das zweite die Anwesenheit eines kleinen Carcinomknotens an der Magenwand. Welche der beiden Ursachen hier die überwiegende war, muss freilich dahingestellt bleiben.

Beurteilung des Blutbefundes: Das Blut ist in diesem Fall nicht häufig genug untersucht worden, um weittragende Schlüsse auf den Befund bauen zu können. Bemerkenswert ist, dass gegen Ende des Lebens die w. Bl. abnahmen. Dies stimmt also mit den Beobachtungen im zweiten der mitgeteilten Fälle überein. Ebenso ist die Abwesenheit der kernhaltigen Normoblasten in den äussersten Stadien der Krankheit ein uns schon bekannt gewordenes Zeichen.

## Beobachtung IV.

Frau Lemke, 59 Jahre alt, aufgenommen am 9. September 1890.

Patientin war bis zu ihrer Heirat (mit 26 Jahren) gesund; die Periode seit dem 17. Jahr, unregelmässig. Seit 9 Jahren Menopause.

Ihr Mann soll gesund gewesen sein. Im Anfang der Ehe ein Abort, ein anderes Kind wurde ausgetragen und starb einige Tage nach der Geburt, angeblich an einer Nabelstrangblutung; ein drittes Kind starb im Alter von 3 Jahren. 2 Kinder leben und sind gesund.

Ihr jetziges Leiden begann vor $^3/_4$ Jahren ohne ihr bekannte Veranlassung. Die Haut wurde auffallend blass, leicht gelblich; die Augen beteiligten sich an der Gelbfärbung. Die Kranke fühlte sich sehr matt, die Haare ergrauten stärker und fielen reichlich aus.

Seit der gleichen Zeit bekam sie Kribbeln in den Händen und die Arme wurden schwach, so dass sie schwere Gegenstände nicht halten konnte. Bald darauf stellte sich auch Kribbeln in den Füssen ein und ein spannendes Gefühl rings um den Leib, als ob sie ein Band um denselben trüge. Häufig stellten sich in den Beinen Zuckungen ein. Später wurden die Beine schwach, doch konnte sie bis vor einigen Wochen noch gehen. Zu dieser Zeit fiel sie mehrmals auf der Strasse vor Schwäche hin und musste nach Hause getragen werden; das Bewusstsein war dabei erhalten.

Seitdem konnte sie nur noch mit Hülfe eines Stockes, oder sich an andere Gegenstände stützend, gehen. Vor 3 Wochen nahm die Schwäche der Beine so zu, dass sie das Bett nicht mehr verlassen konnte.

Ausser der Schwäche bestanden keine Störungen des Allgemeinbefindens, namentlich blieb der Appetit gut.

In der letzten Zeit war die Urinentleerung erschwert, der Stuhlgang träge. Seit 14 Tagen Decubitus.

Status: Die Kranke ist kräftig gebaut, schlaffe Muskeln, reichliches Fettpolster, leidender Gesichtsausdruck; Sensorium frei.

Die Haut sehr blass, mit gelblicher Tönung, sehr schlaff, trocken. Keine Leukoderme, keine Exantheme. Beide Unterschenkel sind ödematös, am Kreuzbein kleiner Decubitus. Die Haare fallen stark aus.

Das Gesicht sehr blass, die Augen tiefliegend, dunkle Umränderung der Augen. Die Conjunctiven sind äusserst anämisch.

Augenbewegungen frei, Pupillen gleich, gut reagierend. Augenhintergrund rechts ohne Blutungen, links 3 streifenförmige Blutungen längs der Gefässe.

Mund- und Rachenteile sehr anämisch, das Zahnfleisch etwas geschwollen.

Am Hals keine Lymphdrüsenschwellungen. Lungen ohne Veränderung.

Herz nach rechts etwas vergrössert, an allen Ostien systolische Geräusche, weicher Puls.

Abdomen aufgetrieben, überall weich, druckempfindlich.

Leber nicht vergrössert.

Milz nicht fühlbar, Dämpfung nicht verbreitert.

Obere Extremitäten: Active Bewegungen frei, grobe Kraft beiderseits etwas herabgesetzt.

Untere Extremitäten: dieselben können activ nur ganz wenig im Hüft- und Fussgelenk bewegt werden; aufgehoben, fallen sie sofort schlaff herab; die Zehen wurden einmal bewegt. Kniereflex beiderseits völlig erloschen, Sohlenreflex beiderseits lebhaft. Leise Berührungen mit der Fingerkuppe werden an der Sohle, dem ganzen Fuss und Unterschenkel nicht mit Sicherheit angegeben; an den Oberschenkeln werden die Berührungen meist angegeben.

Berührungen am Abdomen werden beiderseits gut empfunden.

Körpergewicht 44 Kilo.

Temperatur normal; Puls 80; Respiration 22.

Ordination: Arsen und Opium.

Krankheitsverlauf: Patientin bot bei ihrer Aufnahme das Bild hochgradigster Anämie. Es stellten sich bald starke Diarrhoeen ein, der Decubitus nahm an Grösse zu, und unter stetig wachsender Schwäche — Patientin ist in den letzten Tagen ausser Stande, irgend welche Nahrung zu sich zu nehmen — erfolgte am 2. October der Exitus letalis.

Obductionsdiagnose: Anämia universalis — Hydrops anasarca — Oedema pulmonum — Atrophia fusca cordis — Cicatrices renum.

Blutbefund: 9. September r. Bl. = 700 000; Leukocyten nicht vermehrt. Die r. Bl. sind meist wohlgestaltet, Poikolocytose und Mikrocytose gering, einzelne kernhaltige r. Bl., bis jetzt aber nur Normoblasten, keine Megaloblasten.

12. September. Die w. Bl. sind im Verhältnis zu den rothen vermehrt, absolut aber vermindert. Unter den w. Bl. ziemlich zahlreiche Lymphocyten der kleinen Form, die grossen Formen nur in ganz vereinzelten Exemplaren. Keine kernhaltigen r. Bl., Poikilocytose mässigen Grades. Keine eosinophilen Zellen.

19. September. Einzelne kernhaltige r. Bl. von annähernd normaler Grösse. Weisse Zellen sind etwas reichlicher als am 12. September; wieder viele kleine Lymphocyten. Die Gesamtzahl der w. Bl. ist aber jedenfalls nicht grösser als normal.

29. September (3 Tage vor dem Tode). Leukocyten sind reichlicher als das letzte Mal; die relative Menge der Lymphocyten nicht mehr so gross. Die r. Bl. sind ungleich gefärbt, keine kernhaltigen r. Bl.

Beurteilung des Blutbefundes: Ein ausgiebiger Vergleich dieses Befundes mit den früheren Fällen ist wenig aussichtsvoll, weil die Beobachtung im ganzen kurz war, und weil bei dem langsam und gleichmässig sich verschlechterndem Zustande solche Blutkrisen, wie sie in den andern Fällen gefunden wurden, nicht zu erwarten waren. Übereinstimmend mit den Verhältnissen des 2. Falles ist, dass in der Endperiode, die hier allein Gegenstand der Untersuchung war, die kernhaltigen r. Bl. sehr spärlich waren.

Nahezu übereinstimmend ist, dass an den beiden ersten Untersuchungstagen die Leukocyten gegen die Norm vermindert waren, wenn sie auch im Verhältnis zu den r. Bl. reichlich erschienen. Abweichend aber ist, dass in den letzten Tagen des

Lebens eine Vermehrung der w. Bl. beobachtet wurde. Ich bin geneigt, diese Erscheinung auf die gleichzeitige Anwesenheit septischen Giftes im Körper zu beziehen, welches von den alten und frischen Decubitusstellen her aufgenommen wurde, eine zwar nicht regelmässig, aber doch sehr häufig gemachte Beobachtung.

Wir erörterten am Eingang die Fragen:

1. ob es einen für perniciöse Anämie charakteristischen Blutbefund giebt,

2. ob in dem wechselnden Verlauf der perniciösen Anämie die Morphologie des Blutes, auch abgesehen vom Steigen und Fallen der Blutkörperchenzahl, wichtige Veränderungen aufweist?

Wir können auch auf Grund unserer Untersuchungen feststellen, dass gewisse Veränderungen des Blutes bei perniciöser Anämie vorhanden waren, welche bei keiner anderen schweren und primären Blutkrankheit und ferner bei keiner Anämie, welche sich nicht für die klinische Beurteilung des Falles in den Vordergrund des Symptomenbildes und prognostischer Erwägungen gedrängt hat, auftreten, Veränderungen also, welche der irgendwie entstandenen Biermer'schen Anämie gewahrt bleiben. Dies ist eine Verarmung des Blutes an weissen Blutkörperchen, das sparsame Auftreten kernhaltiger roter Normoblasten und die Erscheinung degenerierter Megaloblasten. Wir begegneten derartigen Verhältnissen bei drei der Fälle, und nur der Fall Lemke verhielt sich abweichend, was aus den Besonderheiten desselben wohl zu erklären ist.

Erhebt man diesen positiven Befund in einem Fall schwerer Anämie, und kann man denselben vielleicht noch dahin erweitern, dass die einzelnen Blutkörperchen besonders stark farbstofftragend sind, so ist dies wohl, wie wir in Übereinstimmung mit Ehrlich anerkennen, als charakteristisch für die perniciöse Form der Anämie und differentialdiagnostisch Ausschlag gebend zu erachten.

Aber man darf diesen Satz nicht umkehren: der Symptomenkomplex kann anders sein und doch ist perniciöse Anämie im wahrsten Sinne des Wortes vorhanden.

Dies erhellt aus der Antwort, welche unsere Untersuchung auf die zweite Frage erteilt. Wir fanden, akut einsetzend im ersten Fall, etwas langsam sich entwickelnd im zweiten, Umwälzungen im Blute, die zu der Erzeugung von Bildern führten, die weit ab von dem soeben skizzierten typischen Befunde liegen. Wir sahen, dass sich Perioden in dem Verlauf der

Krankheit einschalten, in den reichliche Leukocyten und reichliche kernhaltige rote Blutkörperchen (Normoblasten) auftraten, während die prognostisch ungünstig zu beurteilenden Megaloblasten verschwanden oder wenigstens gegenüber über den eine gute Blutkörperchenneubildung verheissenden kernhaltigen Normoblasten an Menge bedeutend zurücktraten. Es bedeutet ein solches Verhalten also nicht, dass man es mit einer anderen Krankheit als perniciöser Anämie, etwa einer vom Grundleiden noch abhängigen secundären Anämie zu thun hat, sondern es kann dieses Verhalten, welches man bei secundären Anämieen allerdings häufiger antrifft, der Ausdruck für eine besondere Etappe im Verlauf echter perniciöser Anämie (Biermer) sein.

Wir haben in den beschriebenen Blutkrisen — sit venia verbo — zweifellos das Neuaufflackern von Regenerationsvorgängen in den blutbereitenden Organen zu sehen. Dieselben können das eine Mal zu entscheidender Besserung und Heilung überleiten, das andere Mal sich als vorübergehender und misslingender Versuch der Heilung erweisen. Das erste geschah im Fall Kapusta, das zweite zu wiederholten Malen im Fall Funke. Diese Auffassung der Blutkriesen als Regenerationsvorgänge wird dadurch erhärtet, dass sie in naher Beziehung zum Gesamtverhalten der Kranken traten, und zwar konnten wir die wertvolle Beobachtung machen, dass die Änderung des Blutbefundes jedesmal der Besserung des Allgemeinbefindens vorauseilte.

Zweifellos genügen die wenigen klinischen Beobachtungen, über welche ich berichtete, noch nicht zur Aufstellung von Gesetzen über die Heilungsvorgänge im Blut bei schwerer Anämie, aber sie sind wichtig genug, um die Grundlage für weitere eingehende Forschungen auf diesem Gebiete zu werden.

---

Zum Schluss ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Gerhardt für die Überlassung der Fälle meinen Dank auszusprechen. Insbesondere danke ich auch an dieser Stelle dem Herrn Privatdozenten, Oberarzt Dr. v. Noorden, der mir die Anregung zu dieser Arbeit gegeben und bei Anfertigung derselben mir hülfreich zur Seite gestanden hat.

# Litteratur.


1. A. Biermer, Correspondenzblatt für schweizerische Ärzte 1872, Jahrg. II, No. I.
2. H. Immermann, Archiv für klinische Medizin 1874, Bd. 13.
3. Fr. Müller, Charité-Annalen 1882, Bd. 14.
4. Ehrlich, Berliner klin. Wochenschrift 1889, S. 17.
5. J. Laache, Die Anämie. Christiania 1883; desgl. X. mediz. Congress, Berlin 1890.
6. H. Quinke, Volkmann's Sammlung klin. Vorträge, 1876, No. 100.
7. H. Eichhorst, Progressive perniciöse Anämie. Leipzig 1878.
8. Vanlair et Masius, de la Microcythémie. Bruxelles 1871.
8. E. Neumann, Centralblatt für die medizin. Wissenschaft, 1868, No. 40.
10. C. Hayem, des Dégres d'anémie. L'union méd. 1875, No. 75.
11. H. Müller, Progressive perniciöse Anämie. Zürich 1877.
12. Fraenkel, Charité-Annalen, 1878, Bd. 10.
13. C. Eisenlohr, Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 20.
14. J. Lyon, Virchow's Archiv. Bd. 84.
15. H. Sahli, Correspondenzblatt für schweizerische Ärzte, 1886, No. 20 und 24.
16. P. Henry, Pernicious Anaemia. Americ. med. News, 1886, July.
17. E. Graeber, zur klin. Diagnostik der Blutkrankheiten. Leipzig 1888.
18. v. Jaksch, Prager med. Wochenschrift, 1890, No. 31.
19. Klein, Mitteilungen des Wiener med. Doktor-Colleg. 1890, No. 13.
20. Mott, Perniciöse Anaemie. Practitiones, 1890, August.
21. Mc. Phedran, Pernicious Anaemia. Med. News, 1890, II.
22. Rosenheim, Zeitschrift für klin. Medizin, 1890. Bd. 17, Heft 1 u. 2.
23. Verhandlungen des Vereins für innere Medizin, 1890, S. 118.
24. Dehio, St. Petersburger med. Wochenschrift, 1891, No. 1.
25. E. Reinert, Die Zählung der Blutkörperchen. Leipzig 1891.

# Thesen.

I.

Bei endemisch herrschendem Trachom ist eine Unterscheidung zwischen Conjunctivitis follicularis und granulosa (trachomatosa) nicht durchzuführen.

II.

Jedes Portiocarcinom ist Indication für totale Exstirpation des Uterus.

III.

Die gesetzliche Schonungsfrist für Frauen nach der Entbindung ist auf 6 Wochen festzusetzen.

# Lebenslauf.

Verfasser dieser Arbeit, Bernhard Heinrich Alexander Dorn, evangelischer Confession, Sohn des Professors Alexander Dorn, wurde am 18. März 1868 zu Crefeld geboren. Seine wissenschaftliche Vorbildung erhielt er auf dem Luisenstädtischen und Askanischen Gymnasium zu Berlin, welches letztere er am 13. September 1887 mit dem Zeugnis der Reife verliess. Von Michaelis 1887 bis Ostern 1888 genügte er seiner Dienstpflicht mit der Waffe bei der 12. Compagnie des Kaiser Franz-Garde-Grenadier-Regiments No. 2 und wurde am 3. April 1888 auf die Königliche Akademie für das Militär aufgenommen. Am 6. November 1889 bestand er die ärztliche Vorprüfung, am 30. Juni 1891 das Tentamen medicum und am 10. Juli 1891 das Examen rigorosum.

Während seiner Studienzeit besuchte er die Vorlesungen, Kliniken und Kurse folgender Herren:

Bardeleben, von Bergmann, du Bois-Reymond, Burchardt, von Esmarch, Ewald, Fraentzel, Gerhardt, Gurlt, Gusserow, Hartmann, Hertwig, Hirsch, von Hofmann, Israel, Jolly, A. Koehler, Kundt, Leuthold, Leyden, Liebreich, Liman, Martin, Olshausen, Roth, E. Schulze, Sonnenburg, Schweigger, Schwendener, Schwenninger, Siemerling, R. Virchow, Waldeyer, Wittmack.

Allen diesen Herren, seinen hochverehrten Lehrern, spricht Verfasser seinen ehrerbietigsten Dank aus.